

①⑨ RÉPUBLIQUE FRANÇAISE
INSTITUT NATIONAL
DE LA PROPRIÉTÉ INDUSTRIELLE
PARIS

①⑪ N° de publication :

2 839 718

(à n'utiliser que pour les
commandes de reproduction)

②① N° d'enregistrement national :

02 06133

⑤① Int Cl⁷ : C 07 D 209/14, A 61 K 31/4045

⑫

DEMANDE DE BREVET D'INVENTION

A1

②② Date de dépôt : 17.05.02.

③① Priorité :

⑦① Demandeur(s) : SANOFI-SYNTHELABO Société anonyme — FR.

④③ Date de mise à la disposition du public de la demande : 21.11.03 Bulletin 03/47.

⑤⑥ Liste des documents cités dans le rapport de recherche préliminaire : *Se reporter à la fin du présent fascicule*

⑥① Références à d'autres documents nationaux apparentés :

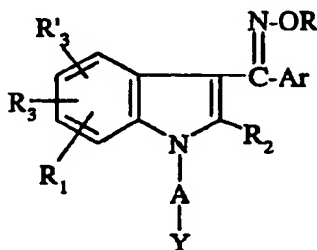
⑦② Inventeur(s) : BARTH FRANCIS, GUILLAUMONT CAROLE, RINALDI CARMONA MURIELLE et VERNHET CLAUDE.

⑦③ Titulaire(s) :

⑦④ Mandataire(s) :

⑤④ DERIVES D'INDOLE, LEUR PROCEDE DE PREPARATION ET LES COMPOSITIONS PHARMACEUTIQUES EN CONTENANT.

⑤⑦ La présente invention a pour objet des composés de formule:



ainsi que leur préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant. Ces composés sont des ligands des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

FR 2 839 718 - A1



La présente invention a pour objet de nouveaux composés dérivés d'indole, ligands des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂, leur procédé de préparation et les compositions pharmaceutiques en contenant.

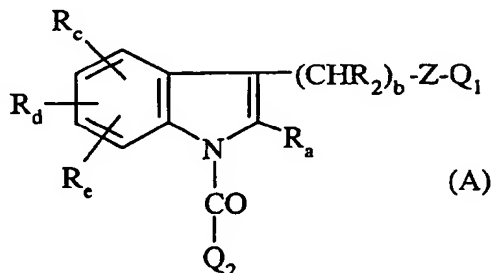
5 Le Δ^9 -THC est le principal constituant actif extrait de *Cannabis sativa* (Tuner, 1985 ; In Marijuana 1984, Ed. Harvey, DY, IRL Press, Oxford).

De nombreux articles ont décrit non seulement des effets psychotropes des cannabinoïdes mais aussi une influence de ces derniers sur la fonction immunitaire [HOLLISTER L.E. J. Psychoact. Drugs 24 (1992), 159-164]. La plupart des études *in vitro* ont montré des effets immunosuppresseurs des cannabinoïdes : l'inhibition des
10 réponses prolifératives des lymphocytes T et des lymphocytes B induites par les mitogènes [Luo, Y.D. et al., Int. J. Immunopharmacol. (1992) 14, 49-56, Schwartz, H. et al., J. Neuroimmunol. (1994) 55, 107-115], l'inhibition de l'activité des cellules T cytotoxiques [Klein et al., J. Toxicol. Environ. Health (1991) 32, 465-477], l'inhibition de l'activité microbicide des macrophages et de la synthèse du TNF α [Arata, S. et al.,
15 Life Sci. (1991) 49, 473-479 ; Fisher-Stenger et al. J. Pharm. Exp. Ther. (1993) 267, 1558-1565], l'inhibition de l'activité cytolytique et de la production de TNF α des grands lymphocytes granulaires [Kusher et al. Cell. Immun. (1994) 154, 99-108]. Dans certaines études, des effets d'amplification ont été observés : augmentation de la bioactivité de l'interleukine-1 par les macrophages résidant de souris ou les lignées
20 cellulaires macrophagiques différenciées, due à des niveaux accrus de TNF α [Zhu et al., J. Pharm. Exp. Ther. (1994) 270, 1334-1339 ; Shivers, S.C. et al. Life Sci. (1994) 54, 1281-1289].

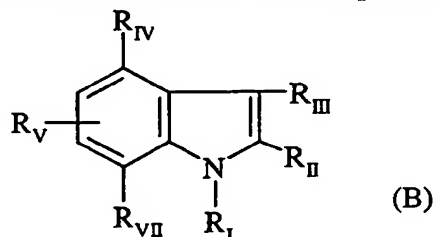
Les effets des cannabinoïdes sont dus à une interaction avec des récepteurs spécifiques de haute affinité, couplés aux protéines G, présents au niveau central
25 (Devane et al., Molecular Pharmacology (1988), 34, 605-613) et périphérique (Nye et al., J. Pharmacol. and Exp. Ther. (1985), 234, 784-791 ; Kaminski et al., Molecular Pharmacol. (1992), 42, 736-742 ; Munro et al., Nature (1993), 365, 61-65).

Les effets centraux des cannabinoïdes relèvent d'un premier type de récepteurs des cannabinoïdes (CB₁) qui est présent principalement dans le cerveau mais aussi à la
30 périphérie. Par ailleurs, Munro et al. [Nature (1993) 365, 61-65] ont cloné un second type de récepteurs des cannabinoïdes, appelé CB₂, qui est présent à la périphérie et plus particulièrement sur les cellules d'origine immune. La présence de récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ sur les cellules lymphoïdes peut expliquer l'immunomodulation exercée par les agonistes des récepteurs aux cannabinoïdes évoquée ci-dessus.

Certains dérivés indoliques ont été cités dans l'art antérieur comme présentant une affinité pour les récepteurs CB₂. Ainsi, le brevet US 5 532 237 décrit des composés de formule :

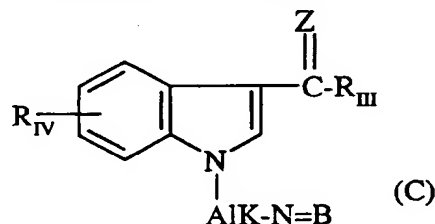


- 5 dans laquelle les substituants ont différentes valeurs ;
et la demande de brevet EP 833 818 décrit des composés de formule :



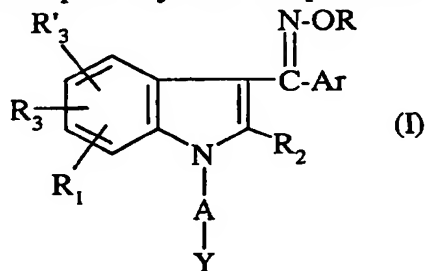
dans laquelle les substituants ont différentes valeurs.

- 10 Par ailleurs, le brevet US 4 581 354 décrit des dérivés indoliques actifs comme analgésiques et anti-inflammatoires de formule :



dans laquelle Z peut représenter l'oxygène ou un groupe NOH.

La présente invention a pour objet des composés de formule :



- 15 dans laquelle :
- Ar représente :

- a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi :
un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro,
un hydroxyle, un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylsulfanyle, un (C₁-C₄)
alkylsulfonyle ;
- 5 b) un naphthyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène,
un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle ;
- A représente un radical alkylène en C₂-C₆ ;
 - Y représente un groupe choisi parmi SR₄, SOR₄, SO₂R₄, SO₂NR₅R₆,
N(R₇)SO₂R₄, OR₄, NR₇SO₂NR₅R₆ ;
 - 10 - R₁, R₃ et R'₃ représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un
atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle,
(C₁-C₄)alcoxy ;
 - R₂ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle ;
 - 15 - R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe (C₁-
C₄)alkyle ;
 - R₇ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
 - R représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₂-C₄)alcényle ;
ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.
- 20 Par halogène, on entend un atome de chlore, de brome, de fluor ou d'iode.
Par (C₁-C₄)alkyle, on entend un groupe aliphatique en C₁-C₄ linéaire ou ramifié
tel que par exemple un groupe méthyle, éthyle, propyle, isopropyle, butyle, isobutyle,
tert-butyle.
Par alkylène en C₂-C₆, on entend un groupe linéaire ou ramifié.
- 25 Par (C₂-C₄)alcényle, on entend un groupe aliphatique insaturé, en C₂-C₄, linéaire
ou ramifié, préférentiellement un groupe allyle.
Les composés de formule (I) étant des oximes ou éthers d'oxime, ils existent sous
deux formes : syn et anti ; la présente invention comprend chacun des deux isomères
et le mélange de ces deux isomères en toutes proportions.
- 30 Lorsque les composés de formule (I) comprennent un atome de soufre ou un
atome de carbone asymétrique, tous les isomères optiques ainsi que leur mélange en
proportions quelconques sont objets de l'invention.
Les sels sont en général préparés avec des acides pharmaceutiquement acceptables
mais les sels d'autres acides utiles pour la purification ou l'isolement des composés de
35 formule (I) font également partie de l'invention.

La présente invention a tout particulièrement pour objet des composés de formule (I) dans laquelle :

- Ar représente :

- 5 a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi :
un atome d'halogène, un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle, un amino, un nitro,
un (C₁-C₄)alcoxy, un (C₁-C₄)alkylsulfanyle, un (C₁-C₄)alkylsulfonyle ;
b) un naphthyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène,
un (C₁-C₄)alkyle, un trifluorométhyle ;

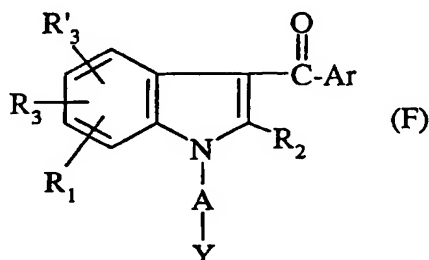
- 10 - A représente un groupe (CH₂)_n avec n représente 2, 3 ou 4 ;
- Y représente un groupe choisi parmi SR₄, SOR₄, SO₂R₄, SO₂NR₅R₆,
N(R₇)SO₂R₄, OR₄ ;
- R₁ est en position 7 du noyau indole et représente un atome d'halogène, un groupe
(C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;
- R₂ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
15 - R₃ représente un atome d'hydrogène ou d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R'₃ est l'hydrogène ;
- R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe
(C₁-C₄)alkyle ;
20 - R₇ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;
- R représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₂-C₄)alcényle ;
ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.

On préfère les composés de formule (I) dans laquelle :

- 25 - Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un groupe
méthyle, trifluorométhyle, méthoxy, méthylsulfanyle, méthylsulfonyl ;
- A représente un groupe (CH₂)_n avec n représente 2, 3 ou 4 ;
- Y représente un groupe SO₂R₄ ou NHSO₂R₄ ;
- R₁ représente un groupe méthyle, un atome de chlore ou de brome, en position 7 du
noyau indole ;
30 - R₂ représente un groupe méthyle ;
- R₃ est l'hydrogène ou R₃ est en position 6 du noyau indole et représente soit un
atome de chlore, soit un groupe méthyle ;
- R'₃ est l'hydrogène ;
- R₄ représente un groupe méthyle ou éthyle ;
35 - R représente l'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ;
ainsi que leurs sels éventuels et leurs solvats.

La présente invention a également pour objet un procédé de préparation des composés de formule (I), de leurs sels éventuels et de leurs solvats.

Ce procédé est caractérisé en ce que l'on traite un dérivé d'aroylindole de formule :



par un dérivé d'hydroxylamine de formule H_2NOR dans laquelle R est tel que défini ci-dessus pour (I).

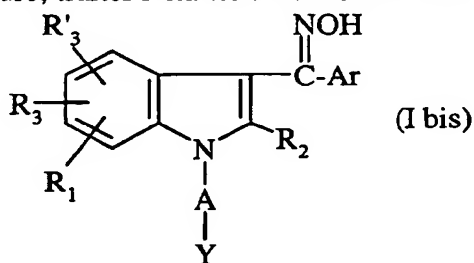
La réaction est effectuée dans un solvant polaire tel que l'éthanol ou un mélange pyridine-éthanol, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant.

Le cas échéant, le composé de formule (I) ainsi obtenu est transformé en l'un de ses sels ou solvats.

Le composé obtenu est isolé ; généralement il est constitué d'un mélange des isomères syn et anti de l'oxime ou de l'éther d'oxime selon l'invention.

On peut effectuer la séparation des isomères syn et anti en utilisant un procédé connu de l'homme de l'art, par exemple, la chromatographie préparative.

Selon un procédé de la présente invention, on peut également traiter le composé de formule (F) par l'hydroxylamine (NH_2OH), selon le procédé décrit ci-dessus, et, dans une étape ultérieure, traiter l'oxime ainsi obtenue de formule :



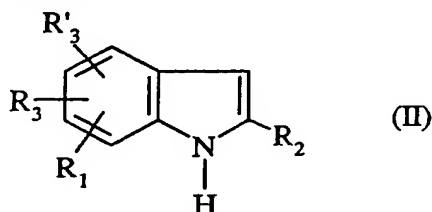
par un halogénure d'alkyle ou d'alcényle de formule RX , dans laquelle X représente un atome d'halogène, ou par un sulfate d'alkyle ou d'alcényle de formule $(R)_2SO_4$.

La réaction est effectuée en présence d'une base telle que la soude en utilisant un solvant protique comme l'éthanol, ou en présence d'hydruure de sodium dans un solvant oxygéné comme le tétrahydrofurane, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant.

Les composés de formule (F) peuvent être préparés selon différents procédés décrits ci-après.

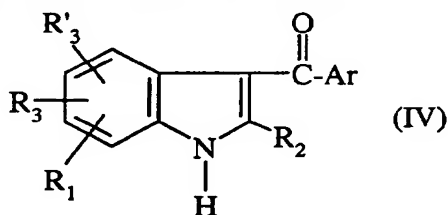
Un procédé, appelé procédé A, comprend les étapes suivantes :

a) on traite un indole de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 et R'_3 sont tels que définis pour un composé de formule (I), par un halogénure de méthylmagnésium et par un halogénure d'acide de formule $ArCOHal$ (III), dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le chlore ;

b) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



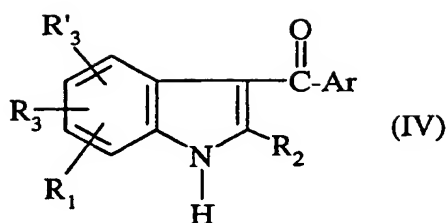
par un halogénure de formule $Hal-A-Y$ (V) dans laquelle $-A-$ et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base.

A l'étape a) du procédé ci-dessus, l'acylation est effectuée dans un solvant tel que l'éther.

A l'étape b), on opère en présence d'une base telle que le carbonate de sodium ou le carbonate de potassium, un hydrure tel que l'hydrure de sodium ou un hydroxyde de métal alcalin tel que l'hydroxyde de potassium ; et dans un solvant tel que toluène, DMSO ou DMF, à une température comprise entre la température ambiante et la température d'ébullition du solvant. De façon particulière, lorsque la base utilisée est un hydroxyde de métal alcalin, on peut également effectuer l'étape b) en présence de tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine (TDA-1), comme décrit dans Tetrahedron Lett., 1987, 28, 2963 ou d'un sel d'ammonium quaternaire, tel que l'hydrogénosulfate de tétrabutylammonium.

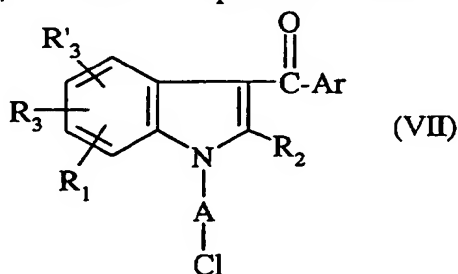
Il existe une variante du procédé A, appelée procédé A₁, dans lequel l'étape b) du procédé A est modifiée de la façon suivante :

b1) on traite le composé obtenu à l'étape a) de formule :



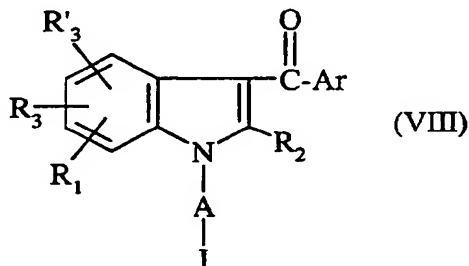
par un composé de formule Z-A-Cl (VI), dans laquelle Z représente soit un groupe hydroxyle soit un atome d'halogène, de préférence le brome ; et -A- est tel que défini pour (I) ;

5 b2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par l'iodure de sodium ;

b3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape b1) de formule (VII) ou à l'étape b2) de formule :



10

par un anion Y^{\ominus} , Y étant tel que défini pour un composé de formule (I) pour former le composé de formule (I).

15 Lorsque Z représente un atome d'halogène, l'étape b1) est effectuée en présence d'une base, lorsque Z représente un groupe hydroxyle, l'étape b1) est effectuée en présence de triphénylphosphine et diéthylazodicarboxylate dans un solvant tel que le dichlorométhane.

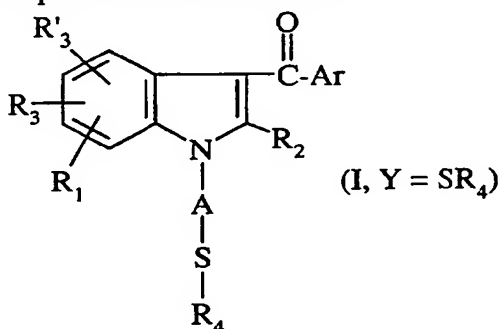
A l'étape b2), lorsque celle-ci est réalisée, on utilise un solvant tel que l'acétonitrile, l'acétone ou un autre solvant cétonique.

20 Pour effectuer l'étape b3), on utilise un anion obtenu par réaction d'un composé de formule YH (IX) avec NaH dans un solvant tel que le DMF.

Le procédé A₁ est particulièrement préféré pour préparer des composés de formule (I) dans laquelle Y représente SR₄ ou NHSO₂R₄.

Selon une autre variante du procédé A, appelée procédé A₂, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SOR₄ ou un groupe SO₂R₄, à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SR₄. Selon ce procédé, après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) ou b3) du procédé A₁, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

c1) on traite le composé obtenu de formule :

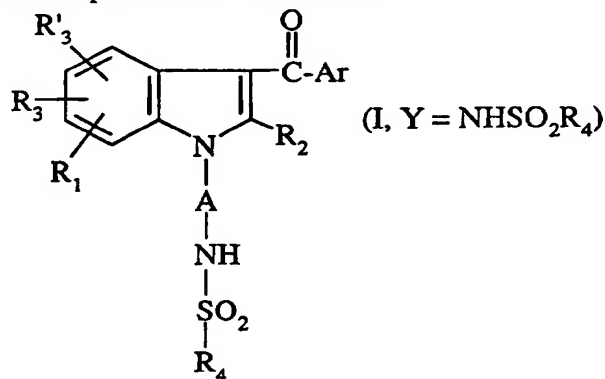


10 par un agent oxydant.

Comme agent oxydant, on peut utiliser l'eau oxygénée ou l'acide 3-chloroperbenzoïque ; selon le nombre d'équivalents d'oxydant utilisé et selon la température de la réaction, on obtient un sulfoxyde (I, Y = SOR₄) ou une sulfone (I, Y = SO₂R₄).

15 Selon une autre variante du procédé A, appelée procédé A₃, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe N(R₇) SO₂R₄ dans laquelle R₇ est différent de H, à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe NHSO₂R₄. Selon ce procédé, après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) ou b3) du procédé A₁, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

20 c2) on traite le composé obtenu de formule :

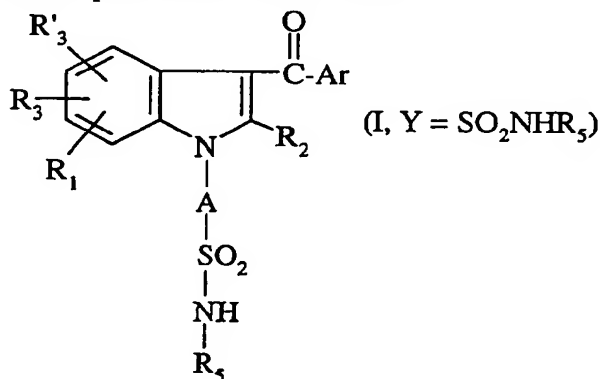


par un agent alkylant, en présence d'une base.

Comme agent alkylant on utilise, par exemple, un sulfate de dialkyle de formule $\text{SO}_4(\text{R}_7)_2$ ou un halogénure d'alkyle de formule R_7Hal , formules dans lesquelles R_7 est tel que défini pour les composés de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence l'iode, en présence d'une base, telle que l'hydru de sodium par exemple.

Selon encore une autre variante du procédé A, appelé procédé A₄, on peut préparer un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe $\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$ à partir d'un composé de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe SO_2NHR_5 . Selon ce procédé, après l'étape b) du procédé A ou l'étape b2) ou b3) du procédé A₁, on effectue l'étape supplémentaire suivante :

c3) on traite le composé obtenu de formule :

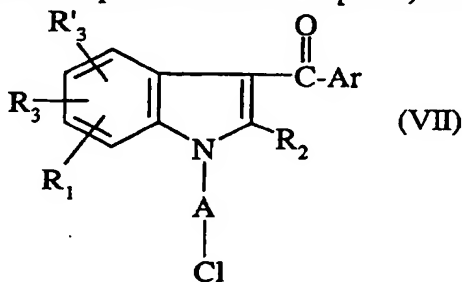


par un agent alkylant, en présence d'une base.

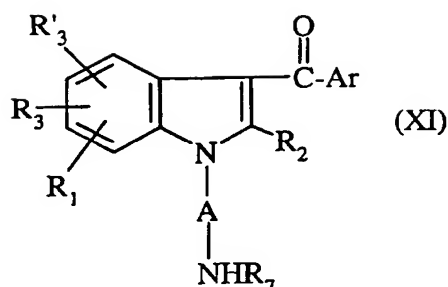
Comme agent alkylant on utilise, par exemple, un sulfate de dialkyle de formule $\text{SO}_4(\text{R}_6)_2$ ou un halogénure d'alkyle de formule R_6Hal , formules dans lesquelles R_6 est tel que défini pour les composés de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence l'iode, en présence d'une base telle que l'hydru de sodium.

Lorsque l'on souhaite préparer un composé selon l'invention de formule (I) dans laquelle Y représente un groupe $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{R}_4$ ou un groupe $\text{NR}_7\text{SO}_2\text{NR}_5\text{R}_6$, on peut utiliser une variante du procédé A, appelée procédé A₅. Selon ce procédé :

b4) on transforme le composé obtenu à l'étape b1) de formule :



en un composé de formule :



dans laquelle R₇ est tel que défini pour (I) ;

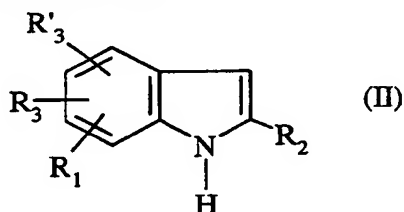
c4) on traite par un halogénure de formule HalSO₂R₄ ou respectivement HalSO₂NR₅R₆ dans laquelle R₄, R₅ et R₆ ont les significations données ci-dessus pour (I).

L'étape b4) peut être réalisée par différents procédés connus de l'homme de l'art, par exemple la réaction de Delépine (Synthesis, 1979, p. 161-179), la réaction de Gabriel (Angew. Chem. Int. Ed. Engl., 1998, 7, 919-930) ou la réaction d'Hebrard (Bull. Soc. Chim. Fr., 1970, 1938).

L'étape c4) peut être réalisée en présence d'une base telle que la triéthylamine.

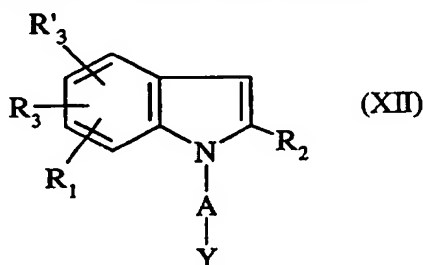
Selon une méthode alternative du procédé A décrit ci-dessus et de ses variantes, on peut effectuer d'abord l'alkylation de l'azote indolique puis effectuer l'acylation du composé ainsi obtenu. D'après ce procédé alternatif, appelé procédé B :

i) on traite un indole de formule :



dans laquelle R₁, R₂, R₃ et R₃' sont tels que définis pour le composé de formule (I) par un halogénure de formule Hal-A-Y (V) dans laquelle -A- et Y sont tels que définis pour un composé de formule (I) et Hal représente un atome d'halogène, de préférence le brome, en présence d'une base ;

ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



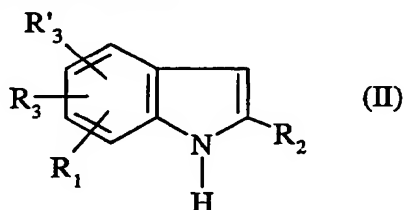
par un halogénure d'acide de formule ArCOHal (III) dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal est un atome d'halogène, de préférence le chlore ou le brome.

5 L'étape i) du procédé ci-dessus est réalisée dans les conditions décrites pour l'étape b) du procédé A. L'étape ii) est réalisée dans les conditions de Friedel et Crafts, en présence d'un acide de Lewis tel qu' AlCl_3 ou le dichlorure d'éthylaluminium dans un solvant inerte tel que le dichlorométhane ou le dichloroéthane, selon le procédé décrit dans J. Med. Chem., 1995, 38, 3094.

10 Il existe différentes variantes de l'étape i) du procédé B. Ces variantes correspondent à ce qui a été décrit pour le procédé A.

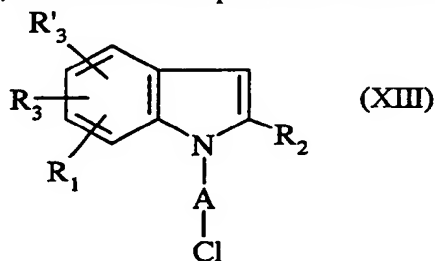
Selon la variante B₁ du procédé B :

i1) on traite un indole de formule :



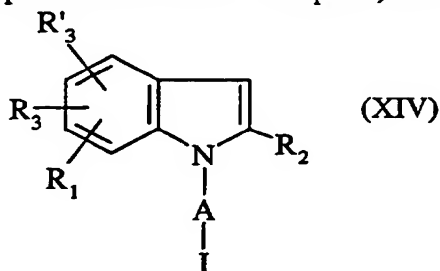
15 dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 sont tels que définis pour le composé de formule (I), avec un composé de formule Z-A-Cl (VI) dans laquelle -A- est tel que défini pour le composé de formule (I) et Z représente un groupe hydroxyle ou un atome d'halogène, de préférence le brome ;

i2) éventuellement, on traite le composé ainsi obtenu de formule :



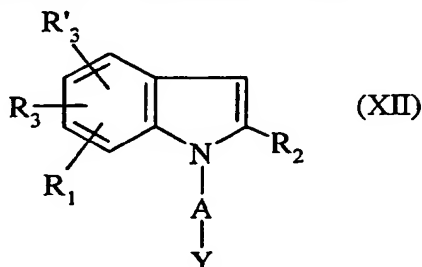
20 par l'iodure de sodium ;

i3) on traite le composé ainsi obtenu à l'étape i1) ou à l'étape i2) de formule :



par un anion de formule Y^- , Y étant tel que défini pour un composé de formule (I) ;

ii) on traite le composé ainsi obtenu de formule :



par un halogénure d'acide de formule $ArCOHal$ (III) dans laquelle Ar est tel que défini pour le composé de formule (I) et Hal est un atome d'halogène, de préférence le chlore.

De façon particulière, lorsque l'on souhaite préparer un composé de formule (I) dans laquelle A est $(CH_2)_2$, on peut utiliser des techniques connues de l'homme de l'art pour introduire la chaîne alkyle de longueur appropriée dans une des étapes, soit de la méthode A, soit de la méthode B.

Les indoles de formule (II) sont connus ou préparés par des méthodes connues telles que décrites dans J. Am. Chem. Soc., 1974, 96, 5495 et 1974, 96, 5512 ou dans Tetrahedron Lett., 1989, 30, 2129.

Les composés selon l'invention ont montré une bonne affinité *in vitro* pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB_2) et une affinité *in vitro* nettement plus faible pour les récepteurs aux cannabinoïdes (CB_1) qu'il s'agisse de récepteurs humains ou de récepteurs de rongeur. Les essais de liaison par affinité (binding) ont été réalisés selon les conditions expérimentales décrites par Devane et al. (Molecular Pharmacology, 1988, 34, 605-613), avec des membranes issues de lignée cellulaires dans lesquelles les récepteurs CB_1 (Matsuda et al., Nature 1990, 346, 561-564) et CB_2 (Munro et al., Nature 1993, 365, 61-65) ont été exprimés. Pour les récepteurs humains, l'affinité *in vitro* aux cannabinoïdes CB_2 exprimé sous forme de K_i (constante d'inhibition) est de l'ordre du nM et le rapport entre l'affinité pour les récepteurs CB_1 et celle pour les récepteurs CB_2 est d'au moins 100.

La nature agoniste ou antagoniste des composés selon l'invention a été démontrée par les résultats obtenus dans les modèles de l'inhibition de l'adénylate-cyclase comme décrit dans M. Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther. 1996, 278, 871-878 et 1998, 284, 644-650.

Les composés selon l'invention possèdent également une affinité *in vivo* pour les récepteurs aux cannabinoïdes présents au niveau de la rate de souris lorsqu'ils sont administrés par voie orale. Les essais ont été réalisés selon les conditions

expérimentales décrites par Rinaldi-Carmona et al., J. Pharmacol. Exp. Ther., 1998, 284, 644-650.

Les composés de la présente invention sont notamment des principes actifs de compositions pharmaceutiques dont la toxicité est compatible avec leur utilisation en tant que médicaments.

5 Selon un de ses aspects, la présente invention concerne l'utilisation d'un composé de formule (I) ou d'un de ses sels ou solvats, pharmaceutiquement acceptable pour la préparation de médicaments destinés à prévenir ou à traiter toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB₂ sont impliqués.

10 On peut par exemple citer les maladies ou affections suivantes :

les désordres du système immunitaire, notamment les maladies autoimmunes : psoriasis, lupus érythémateux, maladies du tissu conjonctif ou connectivites, syndrome de Sjögren's, spondylarthrite ankylosante, arthrite rhumatoïde, arthrite réactionnelle, spondylarthrite indifférenciée, maladie de Behcet's, anémies autoimmunes hémolytiques, sclérose en plaques, sclérose latérale amyotrophique, amyloses, le rejet de greffe, les maladies affectant la lignée plasmocytaire ; les maladies allergiques : hypersensibilité retardée ou immédiate, rhinite allergique, dermatite de contact, conjonctivite allergique ; les maladies infectieuses parasitaire, virale ou bactérienne : SIDA, méningites ; l'amylose, les maladies affectant les lignées du système lympho-hématopoïétique ; les maladies inflammatoires, notamment les maladies articulaires : arthrite, arthrite rhumatoïde, ostéoarthrite, spondylite, goutte, vascularite, maladie de Crohn, maladie du colon irritable syndrome de colon irritable (en anglais IBD : inflammatory bowel disease et IBS : irritable bowel syndrome), pancréatite ; l'ostéoporose ; la douleur : les douleurs chroniques de type inflammatoire, les douleurs neuropathiques, les douleurs aiguës périphériques ; les affections oculaires : hypertension oculaire, glaucome ; les affections pulmonaires : maladies des voies respiratoires, asthme, bronchite chronique, obstruction chronique des voies respiratoires (en anglais COPD : chronic obstructive pulmonary disease), emphysème ; les maladies du système nerveux central et les maladies neurogénératives : syndrome de Tourette, maladie de Parkinson, maladie d'Alzheimer, démence sénile, chorée, chorée de Huntington, épilepsie, psychoses, dépression, lésions de la moelle épinière ; la migraine, les vertiges, les vomissements, les nausées en particulier ceux consécutifs à une chimiothérapie ; les maladies cardiovasculaires en particulier hypertension, artériosclérose, crise cardiaque, ischémie cardiaque ; l'ischémie rénale ; les cancers : les tumeurs bénignes de la peau, papillomes et tumeurs cancéreuses, les tumeurs de la prostate, les tumeurs cérébrales (glioblastomes, médullo-épithéliomes,

médulloblastomes, neuroblastomes, tumeurs d'origine embryonnaires, astrocytomes, astroblastomes, épendymomes, oligodendrogliomes, tumeur du plexus, neuro-épithéliomes, tumeur de l'épiphyse, épendymoblastomes, neuroectodermique, méningiomes malins, sarcomatoses, mélanomes malins, schwannomes) ; les maladies gastro-intestinales ; l'obésité ; le diabète.

L'utilisation des composés selon l'invention pour la prévention et/ou le traitement des maladies ci-dessus mentionnées, ainsi que pour la préparation de médicaments destinés à traiter ces maladies fait partie intégrante de l'invention.

Les composés de formule (I) ci-dessus, ou l'un de leurs sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables peuvent être utilisés à des doses journalières de 0,01 à 100 mg par kilo de poids corporel du mammifère à traiter, de préférence à des doses journalières de 0,1 à 50 mg/kg. Chez l'être humain, la dose peut varier de préférence de 0,1 à 4000 mg par jour, plus particulièrement de 0,5 à 1000 mg selon l'âge du sujet à traiter ou le type de traitement : prophylactique ou curatif.

Ainsi, selon un autre de ses aspects, la présente invention concerne des compositions pharmaceutiques renfermant, en tant que principe actif, un composé de formule (I), ou l'un de ses sels ou solvats pharmaceutiquement acceptables ainsi qu'un ou plusieurs excipients pharmaceutiquement acceptables.

Dans les compositions pharmaceutiques de la présente invention pour l'administration par voie orale, sublinguale, inhalée, sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse, topique, locale, intratrachéale, intranasale, transdermique, locale ou rectale, les principes actifs peuvent être administrés sous formes unitaires d'administration, en mélange avec des supports pharmaceutiques classiques, aux animaux et aux êtres humains.

Les formes unitaires d'administration appropriées comprennent les formes par voie orale telles que les comprimés, les gélules molles ou dures, les poudres, les granules, les solutions ou suspensions orales, les formes d'administration sublinguale, buccale, intratrachéale, intraoculaire, intranasale, par inhalation, les aérosols, les formes d'administration topique, transdermique, les implants, les formes d'administration sous-cutanée, intramusculaire, intraveineuse et les formes d'administration rectale.

Pour l'administration topique on peut utiliser les composés selon l'invention dans des crèmes, des pommades, des gels, ou des lotions.

Dans chaque unité de dosage le principe actif de formule (I) est présent dans les quantités adaptées aux doses journalières envisagées. En général chaque unité de dosage est convenablement ajustée selon le dosage et le type d'administration prévu,

par exemple comprimés, gélules et similaires, sachets, ampoules, sirops et similaires, gouttes de façon à ce qu'une telle unité de dosage contienne de 0,1 à 1000 mg de principe actif, de préférence de 0,5 à 250 mg devant être administrés une à quatre fois par jour.

5 Bien que ces dosages soient des exemples de situations moyennes, il peut y avoir des cas particuliers où des dosages plus élevés ou plus faibles sont appropriés, de tels dosages appartiennent également à l'invention. Selon la pratique habituelle, le dosage approprié à chaque patient est déterminé par le médecin selon le mode d'administration, l'âge, le poids et la réponse dudit patient.

10 Les composés selon l'invention pourront également être utilisés pour la préparation de compositions à usage vétérinaire.

De plus, les composés selon l'invention, tel quel ou sous forme radiomarquée peuvent être utilisés comme outils pharmacologiques chez l'homme ou chez l'animal, pour la détection et la marquage des récepteurs aux cannabinoïdes CB₂.

15 Les PREPARATIONS et EXEMPLES suivants illustrent l'invention sans toute fois la limiter.

Dans les Préparations et dans les Exemples on utilise les abréviations suivantes :

éther : éther diéthylique

éther iso : éther diisopropylique

20 DMF : N,N-diméthylformamide

THF : tétrahydrofurane

DCM : dichlorométhane

AcOEt : acétate d'éthyle

TDA-1 : tris[2-(2-méthoxyéthoxy)éthyl]amine

25 Ether chlorhydrique : solution saturée d'acide chlorhydrique dans l'éther diéthylique

Triton B : N-benzyltriméthylammonium hydroxyde

F : point de fusion

TA : température ambiante

30 Eb : température d'ébullition

Les spectres de résonance magnétique du proton (RMN ¹H) sont enregistrés à 200 MHz dans du DMSO-d₆, en utilisant le pic du DMSO-d₆ comme référence. Les déplacements chimiques δ sont exprimés en parties par million (ppm). Les signaux observés sont exprimés ainsi : s : singulet ; se : singulet élargi ; d : doublet ; d.d : doublet dédoublé ; t : triplet ; td : triplet dédoublé ; te : triplet élargi ; q : quadruplet ; 35 qe : quadruplet élargi ; qt : quintuplet ; m : massif ; mt : multiplet ; sp : septuplet.

Préparation des indoles de formule (II).

Préparation 1.1

2-méthyl-7-chloro-1*H*-indole.

5 Sous atmosphère d'azote, on place 42,1 g de 2-chloronitrobenzène dans 850 ml de THF. On refroidit à -40°C puis on ajoute goutte à goutte, 1,6 l de bromure d'isopropénylmagnésium 0,5M dans le THF. Après 1 heure à -40°C sous agitation, on hydrolyse par 400 ml d'une solution saturée de NH₄Cl. La phase aqueuse est extraite 2 fois à l'éther. On sèche puis évapore la phase organique et le résidu est chromatographié sur silice en éluant par du toluène. On obtient 20,3 g du composé attendu.

10 RMN : δ (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7,1 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 11,2 : se : 1H.

Préparation 1.2

7-Bromo-2-méthyl-1*H*-indole.

15 On place 27,0 g de 2-bromonitrobenzène dans 400 ml de THF. On place le milieu sous azote et on refroidit à -55°C puis on ajoute goutte à goutte, 800 ml de bromure d'isopropénylmagnésium 0,5 M dans le THF. On laisse sous agitation pendant 1 heure puis on verse le milieu dans une solution saturée de NH₄Cl. On extrait à l'éther, évapore puis reprend au DCM. On lave par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (1/9 ; v/v). On obtient 10,7 g du composé attendu.

20 RMN : δ (ppm) : 2,4 : s : 3H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7,2 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 11,2 : se : 1H.

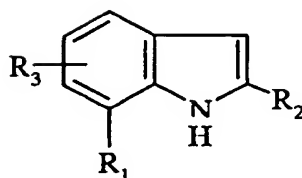
Préparation 1.3

25 6,7-dichloro-2-méthyl-1*H*-indole.

30 On introduit sous azote 1600 ml de bromure d'isopropénylmagnésium 0,5 M dans le THF, on refroidit à -20°C et ajoute 51,2 g de 2,3-dichloronitrobenzène dans 250 ml de THF anhydre puis on laisse 1 heure sous agitation à -20°C. On verse le milieu réactionnel à -20°C sur 1 litre de solution saturée de NH₄Cl, on dilue avec Et₂O puis on lave 2 fois la phase aqueuse avec Et₂O. On réunit les phases organiques que l'on concentre à sec. On extrait au DCM, lave 2 fois à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche puis évapore et on chromatographie le résidu sur un mélange hexane/AcOEt (95/5 ; v/v). On obtient 24,27 g du composé attendu, F = 70-71°C

35 On a également préparé les dérivés d'indole décrits dans le tableau 1 ci-après :

TABLEAU 1

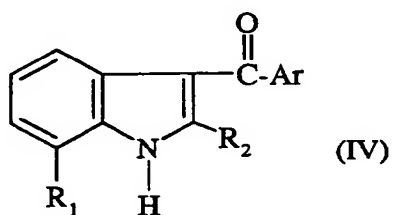


Préparations	R ₁	R ₂	R ₃	F°C/RMN : δ (ppm)
1.4	Cl	Me	5-Cl	56°C
1.5	Cl	Me	6-Me	2,35 : s : 3H ; 3,85 : s : 3H ; 6,15 : s : 1H ; 6,85 : d : 1H ; 7,15 : d : 1H ; 11,20 : s : 1H
1.6	F	Me	H	2,40 : s : 3H ; 6,20 : mt : 1H ; 6,70-7,30 : m : 3H ; 11,30 : s : 1H
1.7	Cl	Et	H	1,30 : t : 3H ; 2,80 : q : 2H ; 6,25 : s : 1H ; 6,80-7,60 : m : 3H ; 11,20 : se : 1H

5

En utilisant le procédé A, on prépare les intermédiaires de formule (IV) décrits ci-après :

TABLEAU 2



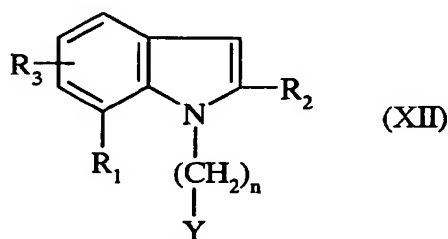
Préparations	R ₁	R ₂	Ar	F°C/RMN : δ (ppm)
2.1	Cl	Me	2,3-dichlorophényl	2,2 : s : 3H ; 7 : t : 1H ; 7,1 à 7,5 : m : 4H ; 7,7 : d : 1H ; 12,3 : se : 1H.
2.2	Cl	Me	2-F, 3-CF ₃ -phényl	2,4 : s : 3H ; 7,2 : t : 1H ; 7,3 : d : 1H ; 7,4 : d : 1H ; 7,7 : mt : 2H ; 7,9 : t : 1H ; 8 : t : 1H ; 12,6 : s : 1H.

2.3	Cl	Me	2-Br, 3-Me-phényl	2,2 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 : m : 2H ; 7,3 à 7,6 : m : 3H.
2.4	Br	Me	2,3-dichlorophényl	2,4 : s : 3H ; 7,0 : t : 1H ; 7,5 : mt : 3H ; 7,6 : t : 1H ; 7,9 : dd : 1H ; 12,3 : s : 1H.
2.5	OMe	Me	1-(4-bromonaphtyl)	120°C

En utilisant le procédé B ou le procédé B₁, on prépare les intermédiaires de formule (XII) décrits ci-après :

TABLEAU 3

5



Préparations	R ₁	R ₂	R ₃	n	Y	RMN/F°C	Procédé
3.1	Cl	Me	H	2	SEt	RMN	B
3.2	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ Me	RMN	B ₁
3.3	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	RMN	B ₁
3.4	Cl	Et	H	3	NHSO ₂ Me	98°C	B ₁
3.5	Cl	Me	6-Cl	3	NHSO ₂ Me	RMN	B ₁
3.6	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	RMN	B ₁
3.7	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	81°C	B ₁
3.8	H	Me	H	3	NHSO ₂ Me	RMN	B ₁

Préparation 3.1 : RMN : δ (ppm) : 1,25 : t : 3H ; 2,4 à 2,8 : m : 5H ; 3 : t : 2H ; 4,8 : t : 2H ; 7 à 8,2 : m : 6H.

Préparation 3.2 : RMN : δ (ppm) : 1,8 : qt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,9 : s : 3H ; 3,0 : t : 2H ; 4,4 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,9 : t : 1H ; 7 : mt : 2H ; 7,4 : dd : 1H.

Préparation 3.3 : RMN : δ (ppm) : 1,8 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 2,8 : s : 3H ; 3,0 : qt : 2H ; 4,4 : t : 2H ; 6,2 : s : 1H ; 6,8 : t : 1H ; 7,0 : t : 1H ; 7,2 et 7,4 : dd : 2H.

Préparation 3.5 : RMN : δ (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 7 à 7,5 : m : 3H.

10

Préparation 3.6 : RMN : δ (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 6H ; 2,90 : s : 3H ; 3 : q : 2H ; 4,5 : t : 2H ; 6,3 : s : 1H ; 7 à 7,5 : m : 3H.

Préparation 3.8 : RMN : δ (ppm) : 1,85 : qt : 2H ; 2,40 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,0 : q : 2H ; 4,15 : t : 2H ; 6,20 : s : 1H ; 7 à 7,60 : m : 5H.

5 Préparation 4.1 (Procédé B₁)

N-(3-(7-Chloro-3-(2-fluoro-3-trifluorométhylphényl)-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

(F) : R₁ = Cl, R₂ = Me, R₃ = R'₃ = H, Ar = 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, Y = NHSO₂Me, A = (CH₂)_n, n = 3.

10 A) 7-chloro-1-chloropropyl-2-méthyl-1*H*-indole.

Sous azote, on place 40 g de 7-chloro-2-méthyl-1*H*-indole dans 60 ml de toluène avec 2,8 g de KOH. Après 30 minutes sous agitation à TA, on ajoute 7,7 g de 3-chloro-1-bromopropane puis on chauffe à reflux pendant 3 heures. Le milieu est extrait à l'éther. La phase organique est lavée à l'eau, par une solution d'HCl à 10 %, à l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche, on évapore et on obtient 6,19 g du composé attendu.

15 B) N-(3-(7-Chloro-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide

Sous azote, on prépare un mélange contenant 2,2 g de NaH à 60 % dans l'huile et 170 ml de DMF que l'on refroidit à 0°C. On ajoute 4,0 g de NH₂SO₂CH₃ puis on laisse revenir à TA et on ajoute 5,0 g du composé de l'étape précédente. On chauffe à 130°C pendant 6 heures. Le milieu est extrait au DCM, la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution de NaCl saturée. On sèche, on évapore, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (30/70 ; v/v). On obtient 1,92 g du composé attendu.

25 C) N-(3-(7-Chloro-3-(2-fluoro-3-trifluorométhylphényl)-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

Sous azote, on mélange 0,80 g du composé de l'étape précédente, 0,90 g de chlorure de 2-fluoro-3-trifluorométhylbenzoyl dans 60 ml de DCM. On abaisse la température à 0°C puis on ajoute 34 ml de dichloroéthylaluminium, 1,8 M dans le toluène. On laisse revenir à TA puis on agite le milieu pendant 15 heures. On extrait au DCM. La phase organique est lavée à l'eau, par une solution saturée de NaCl. On sèche, on évapore. Le produit est cristallisé dans un mélange DCM-éther. On obtient 550 mg du composé attendu, F = 168°C.

RMN : δ (ppm) : 2 : mt : 2H ; 2,4 : s : 3H ; 3,0 : s : 3H ; 3,2 : mt : 2H ; 4,7 : mt : 2H ; 7 à 7,5 : m : 3H ; 7,7 : t : 1H ; 8 : t : 1H ; 8,2 : t : 1H.

35

Préparation 4.2

7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfinyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

(F) : $R_1 = \text{Br}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = R'_3 = \text{H}$, $\text{Ar} = 2,3\text{-dichlorophényle}$, $\text{Y} = \text{-SOMe}$,
5 $\text{A} = (\text{CH}_2)_n$, $n = 3$.

A) (7-Bromo-2-méthyl-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

On place 10,7 g de 7-bromo-2-méthyl-1*H*-indole dans 100 ml de THF et on refroidit à -10°C . A cette température, on ajoute 22 ml de bromure de méthylmagnésium 3M dans l'éther. On laisse revenir à TA puis on refroidit à -5°C et
10 on ajoute goutte à goutte, 13,5 g de chlorure de 2,3-dichlorobenzoyl dissous dans 80 ml de THF. On laisse revenir à TA puis on verse le milieu sur une solution saturée de NH_4Cl . On extrait à l'éther, puis on lave la phase organique par une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore, puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange AcOEt/cyclohexane (10/90 ; v/v).
15 Le produit obtenu cristallise dans l'éther, on obtient 5 g du composé attendu.

B) (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-chloropropyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

A 1 g de potasse pilée, on ajoute 3 g du composé de l'étape précédente, 0,3 g de TDA-1 et 100 ml de toluène puis on chauffe à reflux pendant 30 minutes et on ajoute
20 5 g de 1-bromo-3-chloropropane. On laisse refroidir le milieu à TA puis on le verse sur 100 ml d'une solution d'HCl à 10 %. Le milieu est extrait au toluène puis la phase organique est lavée à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore puis on chromatographie le résidu sur silice en éluant au DCM. On obtient 3,25 g du composé attendu, $F = 139^\circ\text{C}$.

25 C) (7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfanyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone).

A TA, on mélange 3 g du composé de l'étape précédente et 0,62 g de MeSNa dans 40 ml d'éthanol. On chauffe à reflux pendant 2 heures et demie puis on laisse refroidir. On verse le milieu sur une solution de soude à 10 %. Le milieu est extrait à l'éther puis
30 la phase organique est lavée par une solution saturée de NaCl. On obtient 2 g du composé attendu, $F = 119^\circ\text{C}$.

RMN : δ (ppm) : 2 : mt : 2H ; 2,1 : s : 3H ; 2,4 : s : 3H ; 2,6 : t : 2H ; 4,6 : t : 2H ;
7 : t : 1H ; 7,4 à 7,6 : m : 4H ; 7,8 : dd : 1H.

35 D) 7-Bromo-2-méthyl-1-(3-(méthylsulfinyl)propyl)-1*H*-indol-3-yl)-(2,3-dichlorophényl)méthanone.

On place 2,5 g du composé de l'étape précédente dans 50 ml d'acide acétique et on refroidit à 10°C. On ajoute 0,8 ml d'H₂O₂ sous agitation puis on laisse revenir à TA et on maintient l'agitation pendant 1 heure et demie. On évapore puis on extrait le milieu par AcOEt. La phase organique est lavée par une solution de NaOH à 10 %, de l'eau, une solution saturée de NaCl. On évapore, le produit obtenu est recristallisé dans un mélange AcOEt/MeOH (9/1 ; v/v). On obtient 1,1 g du composé attendu, F = 137°C.

RMN : δ (ppm) : 2,1 : qt : 2H ; 2,4 et 2,6 : 2s : 6H ; 2,8 à 3,2 : mt : 2H ; 4,8 : t : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,5 : m : 4H ; 7,9 : d : 1H.

Préparation 4.3 (procédé B)

N-(3-(6,7-dichloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyl]-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

(F) : R₁ = R₃ = Cl, R₂ = Me, R'₃ = H, Ar = 2F-3-CF₃-phényle, Y = -NHSO₂Me, A = (CH₂)_n, n = 3.

A) 6,7-Dichloro-1-(3-chloropropyl)-2-méthyl-1*H*-indole.

Sous azote, on introduit 7,84 g de soude pilée, 190 ml de toluène, 7 g de 6,7-dichloro-2-méthyl-1*H*-indole, 85 ml de toluène et 0,7 g de tétrabutylammonium hydrogénosulfate. On chauffe à reflux pendant 30 minutes puis on ajoute 14 ml de 1-bromo-3-chloropropane et on maintient le reflux pendant 2 heures. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on lave la phase aqueuse par du toluène. On extrait au toluène puis on lave à l'eau et par une solution saturée de NaCl. On sèche et évapore pour obtenir 11,3 g du composé attendu.

B) 6,7-Dichloro-1-(3-iodopropyl)-2-méthyl-1*H*-indole.

On introduit 11,3 g du composé de l'étape précédente dans 520 ml d'acétonitrile et 43 g de NaI puis on chauffe au reflux pendant 3 jours. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on le dilue avec du toluène puis on lave 2 fois la phase aqueuse avec du toluène. Les phases organiques sont réunies puis on lave à l'eau puis par une solution saturée de NaCl. On sèche et concentre pour obtenir 13,93 g du composé attendu.

C) N-[3-(6,7-dichloro-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

Sous azote, on introduit 6,04 g de NaH à 60 % dans 400 ml de DMF anhydre. On refroidit à 5°C puis on ajoute 14,35 g de méthanesulfonamide dans 200 ml de DMF anhydre. Après 10 minutes sous agitation à 5°C, on ajoute 13,9 g du composé obtenu à l'étape précédente dans 200 ml de DMF anhydre et on laisse revenir à TA. Après 3 heures sous agitation, on verse le milieu réactionnel sur de l'eau puis on dilue par du DCM. On lave 3 fois la phase aqueuse avec du DCM puis on réunit les phases organiques. On lave à l'eau et par une solution saturée de NaCl. On sèche et concentre

puis le résidu est chromatographié sur silice en éluant par un mélange cyclohexane/AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 7,43 g du composé attendu.

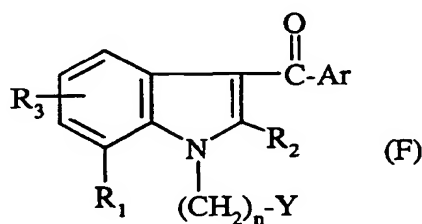
RMN : δ (ppm) : 1,80 : mt : 2H ; 2,35 : s : 3H ; 2,60 : s : 6H ; 2,90 : mt : 2H ; 4,40 : t : 2H ; 6,30 : s : 1H ; 7,10 : d : 1H ; 7,20 : mt : 1H ; 7,35 : d : 1H.

5 D) N-(3-(6,7-dichloro-3-[2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyl]-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide

10 On introduit 1 g du composé de l'étape précédente et 1,35 g de chlorure de 2-fluoro-3-(trifluorométhyl)benzoyle dans 120 ml de DCM. On refroidit entre -20°C et -25°C et on ajoute à l'aide d'une seringue 3,3 ml de dichloroéthylaluminium. On laisse revenir à température ambiante et on maintient 3 heures sous agitation. On verse le milieu réactionnel sur de l'eau, on lave 3 fois la phase aqueuse avec du DCM puis on réunit les phases organiques que l'on filtre sur Célite[®]. On lave par une solution de NaOH à 10 %, par de l'eau, une solution de HCl à 10 % puis une solution saturée de NaCl. On obtient 0,94 g du composé attendu qui cristallise dans l'éther, F = 181°C.

15 En opérant selon l'un des procédés décrits, on a préparé les composés de formule II rassemblés dans le tableau ci-après :

TABLEAU 4



20

Préparations	R ₁	R ₂	R ₃	n	Y	Ar	F°C/ RMN	Procédé
4.4	Cl	Me	H	2	SO ₂ Et	2-F-3-CF ₃ -phényl	187°C	A ₂
4.5	Cl	Me	H	3	SOMe	2,3-dichlorophényl	RMN	A ₂
4.6	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	2,3-dichlorophényl	147°C	A ₁
4.7	Cl	Et	H	3	NMeSO ₂ Me	2-F-3-CF ₃ -phényl	RMN	A ₃
4.8	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ Me	2-Br-3-Me-phényl	75°C	B ₁

4.9	H	Me	H	3	NHSO ₂ Me	2-F-3-CF ₃ -phényl	133°C	B ₁
4.10	Cl	Me	5-Cl	3	NHSO ₂ Me	2,3-dichlorophényl	86°C	B ₁
4.11	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	2-F-3-CF ₃ -phényl	146°C	B ₁
4.12	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	2,3-dichlorophényl	110-113°C	B ₁
4.13	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	3-F-3-CF ₃ -phényl	158-160°C	B ₁
4.14	F	Me	H	3	NHSO ₂ Me	2-F-3-CF ₃ -phényl	144-150°C	B ₁
4.15	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	2-F-3-Cl-phényl	191°C	B ₁
4.16	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	2,4-dichlorophényl	117-120°C	B ₁
4.17	OMe	Me	H	3	NHSO ₂ Me	1-(4-bromonaphtyl)	72-77°C	A ₅

Préparation 4.5 : RMN : δ (ppm) : 2,1 : mt : 2H ; 2,4 à 2,6 : 2s : 6H ; 2,8 : mt : 2H ; 4,7 : mt : 2H ; 7,1 : t : 1H ; 7,2 à 7,6 : m : 4H ; 7,9 : dd : 1H.

Préparation 4.7 : RMN : δ (ppm) : 1,15 : t : 3H ; 2,00 : mt : 2H ; 2,80 : s : 3H ; 2,85 à 3,10 : m : 5H ; 3,25 : t : 2H ; 4,55 : t : 2H ; 6,90 à 8,10 : m : 6H.

5

EXEMPLE 1

(I) : R₁ = 7-Cl, R₂ = Me, R₃ = R'₃ = H, Ar = 2-fluoro-3-trifluorométhylphényle, Y = SO₂Me, A = (CH₂)₃, R = H.

N-(3-(7-Chloro-3-((2-fluoro-3-trifluorométhyl)-phényl)-(hydroxyimino)méthyl-2-méthyl-1H-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

10

On place sous azote 4,45 g du composé de la préparation 4.1 et 6,3 g d'hydroxylamine dans un mélange de 25 ml de pyridine et 26 ml d'éthanol et on chauffe à reflux une nuit.

On concentre à sec puis on reprend par un mélange éther/solution aqueuse d'HCl 2N, on lave la phase organique par de l'eau (2 fois) puis par une solution saturée de NaCl.

15

On sèche sur MgSO₄ et on évapore puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange DCM/MeOH (100/1 à 97/3 ; v/v).

On obtient 2,72 g du composé attendu, F = 172°C.

EXEMPLE 2

(I) : $R_1 = 7\text{-Cl}$, $R_2 = \text{Me}$, $R_3 = R'_3 = \text{H}$, $\text{Ar} = 2\text{-fluoro-3-trifluorométhylphényle}$,
 $\text{Y} = \text{SO}_2\text{Me}$, $\text{A} = (\text{CH}_2)_3$, $\text{R} = \text{Me}$.

5 N-(3-(7-Chloro-3-((2-fluoro-3-trifluorométhyl)-phényl)-(méthoxyimino)méthyl-2-méthyl-1*H*-indol-1-yl)propyl)méthanesulfonamide.

On place sous azote 1 g du composé de la préparation 4.1 et 1,70 g de O-méthylhydroxylamine dans un mélange de 7,5 ml de pyridine et 11 ml d'éthanol et on chauffe à reflux pendant 3 jours. On concentre à sec puis on reprend dans un mélange

10 éther/solution aqueuse d'acide chlorhydrique à 10 %.
 On lave la phase aqueuse 2 fois par de l'éther, on réunit les phases étherées puis on les lave par de l'eau, et par une solution saturée de NaCl.

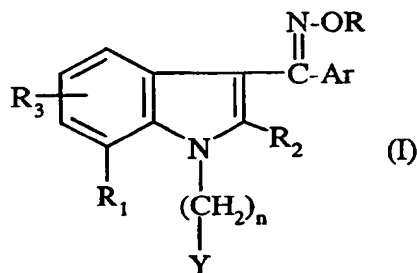
On sèche sur MgSO_4 , puis on chromatographie sur silice en éluant par un mélange de cyclohexane/ AcOEt (50/50 ; v/v). On obtient 1,06 g du composé attendu sous forme d'un solide vitreux, $F = 62\text{-}65^\circ\text{C}$.

15 En procédant comme décrit dans les exemples ci-dessus, on prépare les composés selon l'invention rassemblés dans le tableau ci-après.

Les composés sont caractérisés par leur point de fusion ou leur spectre RMN, dans tous les cas on a vérifié que le spectre RMN est compatible avec la structure du composé.

20

TABLEAU 5



Exemples	R_1	R_2	R_3	n	Y	R	Ar	$F^\circ\text{C}/\text{RMN}$
3	Cl	Me	H	3	SOMe	H	2,3-dichlorophényl	RMN
4	Cl	Et	H	3	$\text{N(Me)SO}_2\text{Me}$	H	2-F, 3- CF_3 -phényl	130-148°C
5	Cl	Me	6-Me	3	NHSO_2Me	H	2-F, 3- CF_3 -phényl	82-84°C

6	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ Me	H	2-Br, 3-Me-phényl	68-70°C
7	Cl	Me	H	2	SO ₂ Et	H	2-F, 3-CF ₃ -phényl	RMN
8	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ Me	Et	2-F, 3-CF ₃ -phényl	RMN
9	H	Me	H	3	NHSO ₂ Me	Me	2-F, 3-CF ₃ -phényl	RMN
10	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	Me	2-F, 3-Cl-phényl	49°C
11	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	H	2-F, 3-CF ₃ -phényl	146-152°C
12	Cl	Me	5-Cl	3	NHSO ₂ Me	H	2,3-dichlorophényl	68-73°C
13	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	H	2,4-dichlorophényl	185-187°C
14	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	Me	2,4-dichlorophényl	68-70°C
15	Cl	Me	6-Me	3	NHSO ₂ Me	Et	2,4-dichlorophényl	62-66°C
16	Br	Me	H	3	SOMe	Me	2,3-dichlorophényl	RMN
17	F	Me	H	3	NHSO ₂ Me	Me	2-F, 3-CF ₃ -phényl	RMN
18	OMe	Me	H	3	NHSO ₂ Me	H	1-(4-bromonaphtyl)	167-170°C
19	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	H	2,3-dichlorophényl	RMN
20	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	Me	2,3-dichlorophényl	53-57°C
21	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	Et	2,3-dichlorophényl	RMN

22	Cl	Me	H	3	NHSO ₂ NMe ₂	allyl	2,3-dichlorophényl	RMN
23	Cl	Me	6-Cl	3	NHSO ₂ Me	Me	2-F, 3-CF ₃ -phényl	148-150°C
24	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	Me	2,3-dichlorophényl	65°C
25	Br	Me	H	3	NHSO ₂ Me	allyl	2-F, 3-Cl-phényl	101°C
26	Br	Me	H	3	SOMe	H	2,3-dichlorophényl	63°C
27	Cl	Me	Cl	3	NHSO ₂ Et	Me	4-bromonaphtyl	82-86°C

Exemple 3 : RMN : δ (ppm) : 1,90 à 2,30 : m : 5H ; 2,56 : s : 3H ; 2,60 à 2,90 : m : 2H ; 4,61 : d.d : 2H ; 6,80 à 7,70 : m : 6H ; 11,00 à 11,70 : m : 1H.

Exemple 7 : RMN : δ (ppm) : 1,10 à 1,30 : m : 3H ; 2,20 à 2,4 : m : 3H ; 3,00 à 3,30 : m : 2H ; 3,50 à 3,80 : m : 2H ; 4,80 à 5,00 : m : 2H ; 6,80 à 8,20 : m : 6H ; 11,60 à 11,90 : m : 1H.

Exemple 8 : RMN : δ (ppm) : 1,3 : td : 3H ; 2,0 : m : 2H ; 2,30 : s : 3H ; 3,0 : s : 3H ; 3,10 : te : 2H ; 4,2 : d : 2H ; 4,6 : te : 2H ; 6,8 à 8,0 : m : 7H.

Exemple 9 : RMN : δ (ppm) : 1,80 : qe : 2H ; 2,20 : s : 3H ; 2,90 : s : 3H ; 3,0 : te : 2H ; 3,90 : d : 3H ; 4,20 : te : 2H ; 6,80 à 8,0 : m : 8H.

Exemple 16 : RMN : δ (ppm) : 1,90 à 2,10 : m : 2H ; 2,20 : s : 3H ; 2,60 : s : 3H ; 2,60 à 3,0 : m : 2H ; 3,90 : s : 3H ; 4,5 à 4,7 : m : 2H ; 6,8 à 7,8 : m : 6H.

Exemple 17 : RMN : δ (ppm) : 1,8 : mt : 2H ; 2,2 : s : 3H ; 2,8 : s : 3H ; 2,95 : q : 2H ; 3,85 : 2s : 3H ; 4,2 : mt : 2H ; 6,6 à 8,0 : m : 7H.

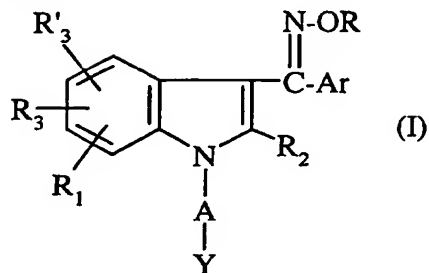
Exemple 19 : RMN : δ (ppm) : 1,8 : mt : 2H ; 2,2 : 2s : 3H ; 2,6 : s : 6H ; 3,0 : q : 2H ; 4,45 : mt : 2H ; 6,7 à 7,8 : m : 7H ; 11,2 à 11,8 : 2s : 1H.

Exemple 21 : RMN : δ (ppm) : 1,2 : t : 3H ; 1,8 : mt : 2H ; 2,2 : s : 3H ; 2,6 : s : 6H ; 2,9 : q : 2H ; 4,1 : q : 2H ; 4,45 : mt : 2H ; 6,7 à 7,8 : m : 7H.

Exemple 22 : RMN : δ (ppm) : 1,9 : mt : 2H ; 2,2 : s : 3H ; 2,65 : s : 6H ; 3,0 : mt : 2H ; 4,3 à 4,8 : m : 4H ; 5,2 : mt : 2H ; 6 : mt : 1H ; 6,8 à 7,8 : m : 7H.

REVENDICATIONS

1. Un composé de formule :



5 dans laquelle :

- Ar représente :

a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, amino, nitro, hydroxyle, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylsulfanyle, (C₁-C₄)alkylsulfonyle ;

10 b) un naphthyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- A représente un radical alkylène en C₂-C₆ ;

- Y représente un groupe choisi parmi SR₄, SOR₄, SO₂R₄, SO₂NR₅R₆, N(R₇)SO₂R₄, OR₄, NR₇SO₂NR₅R₆ ;

15 - R₁, R₃ et R₃' représentent chacun indépendamment l'un de l'autre l'hydrogène, un atome d'halogène, un groupe hydroxyle, (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, (C₁-C₄)alcoxy ;

- R₂ représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₄ représente un groupe (C₁-C₄)alkyle ou un trifluorométhyle ;

20 - R₅ et R₆ représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ;

- R₇ représente l'hydrogène ou un (C₁-C₄)alkyle ;

- R représente l'hydrogène ou un groupe (C₁-C₄)alkyle ou (C₂-C₄)alcényle ; ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.

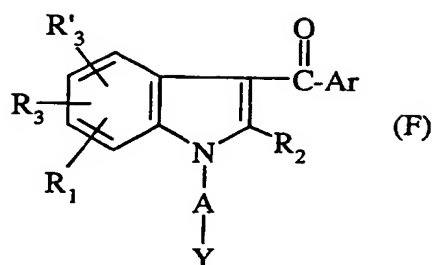
25 2. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :

- Ar représente :

a) un phényle mono, di ou trisubstitué par un ou plusieurs groupes choisis parmi : un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle, trifluorométhyle, amino, nitro, (C₁-C₄)alcoxy, (C₁-C₄)alkylsulfanyle, (C₁-C₄)alkylsulfonyle ;

30 b) un naphthyle non substitué ou substitué une ou deux fois par un atome d'halogène, un groupe (C₁-C₄)alkyle ou trifluorométhyle ;

- A représente un groupe $(CH_2)_n$ avec n représente 2, 3 ou 4 ;
 - Y représente un groupe choisi parmi SR_4 , SOR_4 , SO_2R_4 , $SO_2NR_5R_6$, $N(R_7)SO_2R_4$, OR_4 ;
 - R_1 est en position 7 du noyau indole et représente un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle, trifluorométhyle, (C_1-C_4) alcoxy ;
 - R_2 représente l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
 - R_3 représente l'hydrogène, un atome d'halogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
 - R'_3 est l'hydrogène ;
 - R_4 représente un (C_1-C_4) alkyle ;
 - R_5 et R_6 représentent chacun indépendamment l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ;
 - R_7 représente l'hydrogène ou un (C_1-C_4) alkyle ;
 - R représente l'hydrogène ou un groupe (C_1-C_4) alkyle ou (C_2-C_4) alcényle ; ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.
3. Un composé selon la revendication 1 de formule (I) dans laquelle :
- Ar représente un phényle mono ou disubstitué par un atome d'halogène, un groupe méthyle, trifluorométhyle, méthoxy, méthylsulfanyle, méthylsulfonyle ;
 - A représente un groupe $(CH_2)_n$ avec n représente 2, 3 ou 4 ;
 - Y représente un groupe SO_2R_4 ou $NHSO_2R_4$;
 - R_1 représente un groupe méthyle, un atome de chlore ou de brome, en position 7 du noyau indole ;
 - R_2 représente un groupe méthyle ;
 - R_3 est l'hydrogène ou R_3 est en position 6 du noyau indole et représente soit un atome de chlore, soit un groupe méthyle ;
 - R'_3 est l'hydrogène ;
 - R_4 représente un groupe méthyle ou éthyle ;
 - R représente l'hydrogène, un groupe méthyle ou éthyle ; ainsi que ses sels éventuels et/ou ses solvats.
4. Procédé de préparation d'un composé de formule (I) selon la revendication 1, de ses sels éventuels et/ou ses solvats, caractérisé en ce que l'on traite un dérivé d'aroylindole de formule :



dans laquelle R_1 , R_2 , R_3 , R'_3 , A, Y et Ar sont tels que définis dans la revendication 1 par un dérivé d'hydroxylamine de formule H_2NOR dans laquelle R est tel que défini dans la revendication 1.

- 5 5. Composition pharmaceutique contenant en tant que principe actif un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
6. Composition pharmaceutique selon la revendication 5, contenant de 0,1 à 1000 mg de principe actif, sous forme d'unité de dosage dans laquelle le principe actif est mélangé à au moins un excipient pharmaceutique.
- 10 7. Médicament caractérisé en ce qu'il est constitué d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3.
8. Utilisation d'un composé selon l'une quelconque des revendications 1 à 3 pour la préparation de médicaments destinés à combattre toute pathologie dans laquelle les récepteurs aux cannabinoïdes CB_2 sont impliqués.

15



2839718

N° d'enregistrement
national

RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE

établi sur la base des dernières revendications
déposées avant le commencement de la recherche

FA 620552
FR 0206133

DOCUMENTS CONSIDÉRÉS COMME PERTINENTS		Revendication(s) concernée(s)	Classement attribué à l'invention par l'INPI
Catégorie	Citation du document avec indication, en cas de besoin, des parties pertinentes		
D,A	WO 97 00860 A (SANOFI) 9 janvier 1997 (1997-01-09) * revendications *	1,5,8	C07D209/14 A61K31/404
A	WO 01 28557 A (UNIVERSITY OF CONNECTICUT) 26 avril 2001 (2001-04-26) * revendications *	1,5,8	
			DOMAINES TECHNIQUES RECHERCHÉS (Int.CL.7)
			C07D A61K A61P
Date d'achèvement de la recherche		Examineur	
4 février 2003		Van Bijlen, H	
CATÉGORIE DES DOCUMENTS CITÉS X : particulièrement pertinent à lui seul Y : particulièrement pertinent en combinaison avec un autre document de la même catégorie A : arrière-plan technologique O : divulgation non-écrite P : document intercalaire T : théorie ou principe à la base de l'invention E : document de brevet bénéficiant d'une date antérieure à la date de dépôt et qui n'a été publié qu'à cette date de dépôt ou qu'à une date postérieure. D : cité dans la demande L : cité pour d'autres raisons & : membre de la même famille, document correspondant			

1

EPO FORM 1503 12-99 (P04C14)

2839718

**ANNEXE AU RAPPORT DE RECHERCHE PRÉLIMINAIRE
RELATIF A LA DEMANDE DE BREVET FRANÇAIS NO. FR 0206133 FA 620552**

La présente annexe indique les membres de la famille de brevets relatifs aux documents brevets cités dans le rapport de recherche préliminaire visé ci-dessus.
Les dits membres sont contenus au fichier informatique de l'Office européen des brevets à la date du 04-02-2003
Les renseignements fournis sont donnés à titre indicatif et n'engagent pas la responsabilité de l'Office européen des brevets, ni de l'Administration française

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
WO 9700860 A	09-01-1997	FR 2735774 A1	27-12-1996
		AT 207054 T	15-11-2001
		AU 717858 B2	06-04-2000
		AU 6363296 A	22-01-1997
		BR 9608640 A	18-05-1999
		CA 2225379 A1	09-01-1997
		CN 1192732 A	09-09-1998
		CZ 9704143 A3	15-07-1998
		DE 69616056 D1	22-11-2001
		DE 69616056 T2	20-06-2002
		DK 833818 T3	11-02-2002
		EE 9700345 A	15-06-1998
		EP 0833818 A1	08-04-1998
		ES 2165986 T3	01-04-2002
		WO 9700860 A1	09-01-1997
		HU 9900019 A2	28-10-1999
		JP 11507937 T	13-07-1999
		NO 975989 A	19-02-1998
		NZ 312161 A	25-08-2000
		PL 324185 A1	11-05-1998
		PT 833818 T	29-04-2002
		SI 833818 T1	30-04-2002
		SK 173597 A3	04-11-1998
		TR 9701660 T1	21-04-1998
		US 6013648 A	11-01-2000
WO 0128557 A	26-04-2001	AU 1095101 A	30-04-2001
		EP 1223929 A1	24-07-2002
		WO 0128557 A1	26-04-2001

EPO FORM P0465

Pour tout renseignement concernant cette annexe : voir Journal Officiel de l'Office européen des brevets, No.12/82